

Magnetic fluid hyperthermia (MHF):  
Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of  
biocompatible superparamagnetic nanoparticles

Andreas Jordan, Regina Scholz, Peter Wust, Horst Fähling, Roland Felix

Präsentation von Matthias Haug

# Gliederung

- Hyperthermie
- Magnetische Nanopartikel
- AC Magnetfeld Applikatoren
- Experiment mit verschiedenen Beschichtungen
- Magnetite Cationic Liposomes (MCL)
- Antibody-Conjugated Magnetite Liposomes (AMLs)
- Fazit
- Quellen

# Hyperthermie (HT)

- Therapieform zur Bekämpfung von Krebs
- Partielle Temperaturerhöhung von Gewebe auf ca. 42°C
- Herabsetzen der Nährstoffversorgung und daraus resultierende Stoffwechselstörungen
- Reparatursysteme fallen aus
- HT erhöht die Wirksamkeit von Standardtherapien (Chemo- und Strahlentherapie)
- Über 46°C Zelltod als direkte Folge der Überhitzung

# Klinische Hyperthermie

- Ganzkörper-HT



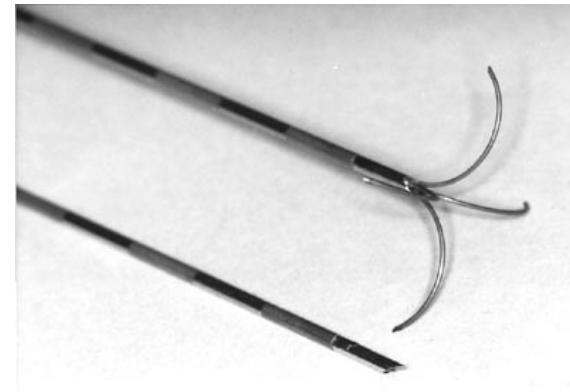
- Regionale HT



- Lokale HT



- Interstitielle HT



- HT mit magnetischen Nanopartikeln

# Klinische Hyperthermie

Erfolge:

- Karzinomen: Brust, Mastdarm
- Metastasen in Lymphknoten
- Melanomen
- Glioblastomen

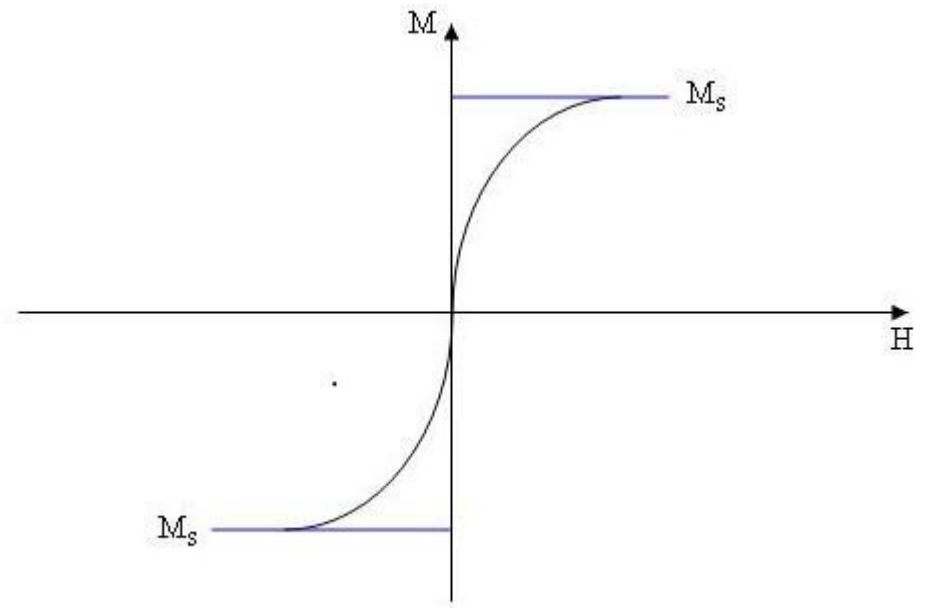
Probleme:

- Dosierung der Wärme in den betroffenen Bereichen
- Manche Regionen(Gehirn) mit konventionellen Geräten schwierig zu behandeln

Lösung: Magnetic Fluid Hyperthermia (Magnet-Flüssigkeits-Hyperthermie)

# Magnetische Nanopartikel

- Bedingung: Biokompatibilität (z.B. Eisen)
- Größe: wenige Nanometer (ca. 2-15nm)
- Superparamagnetisch → eine einzige Domäne, keine Remanenz und Koerzitivkraft bei Abschalten des Magnetfeldes → Fläche der Hysterese verschwindet



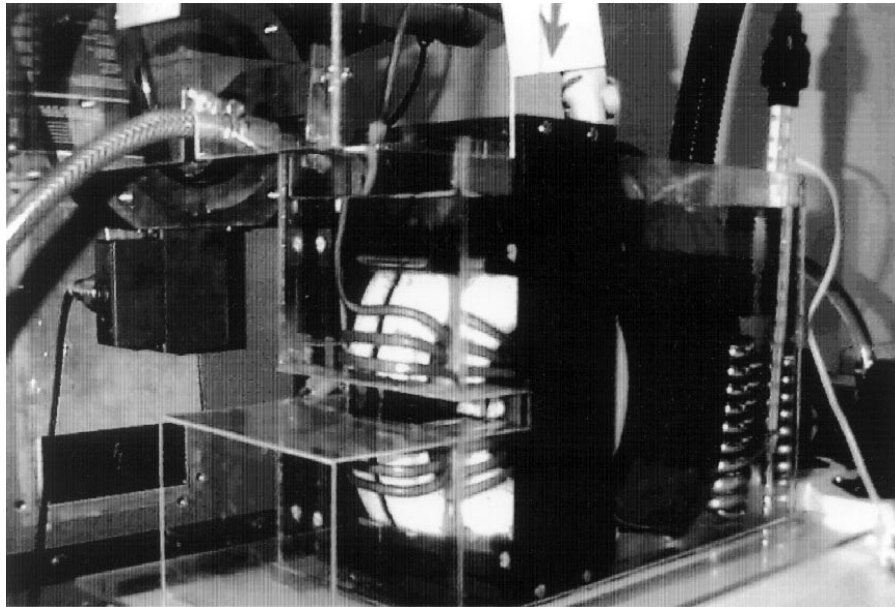
# Magnetische Nanopartikel

- Größere Absorption als durch Hystereseverluste bei Multi-Domänen-Partikel möglich
- Erwärmung durch Brown- und Neel- Relaxation
- Spezifische Absorptionsrate (SAR) abhängig von Eigenschaften des Nanopartikels:

$$SAR = A_{Hysterese} = \pi \mu_0 \chi(\tau) H^2 \qquad \frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N}$$

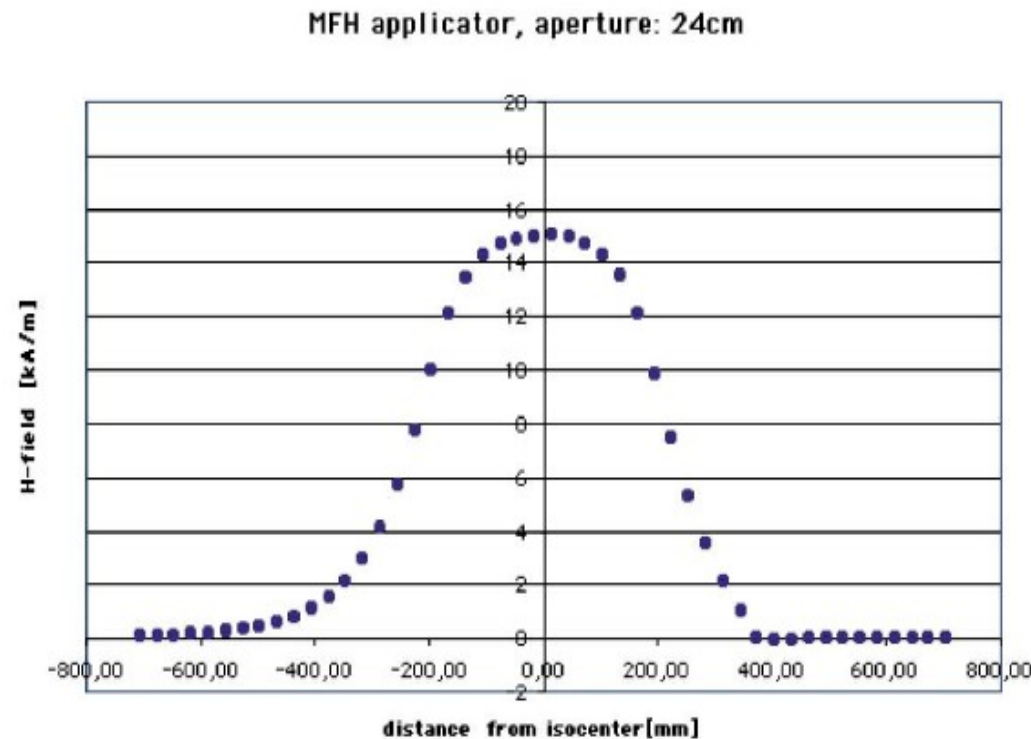
- Experimentelle Ergebnisse (in vitro): sehr homogene Erwärmung

# AC Magnetfeld Applikatoren



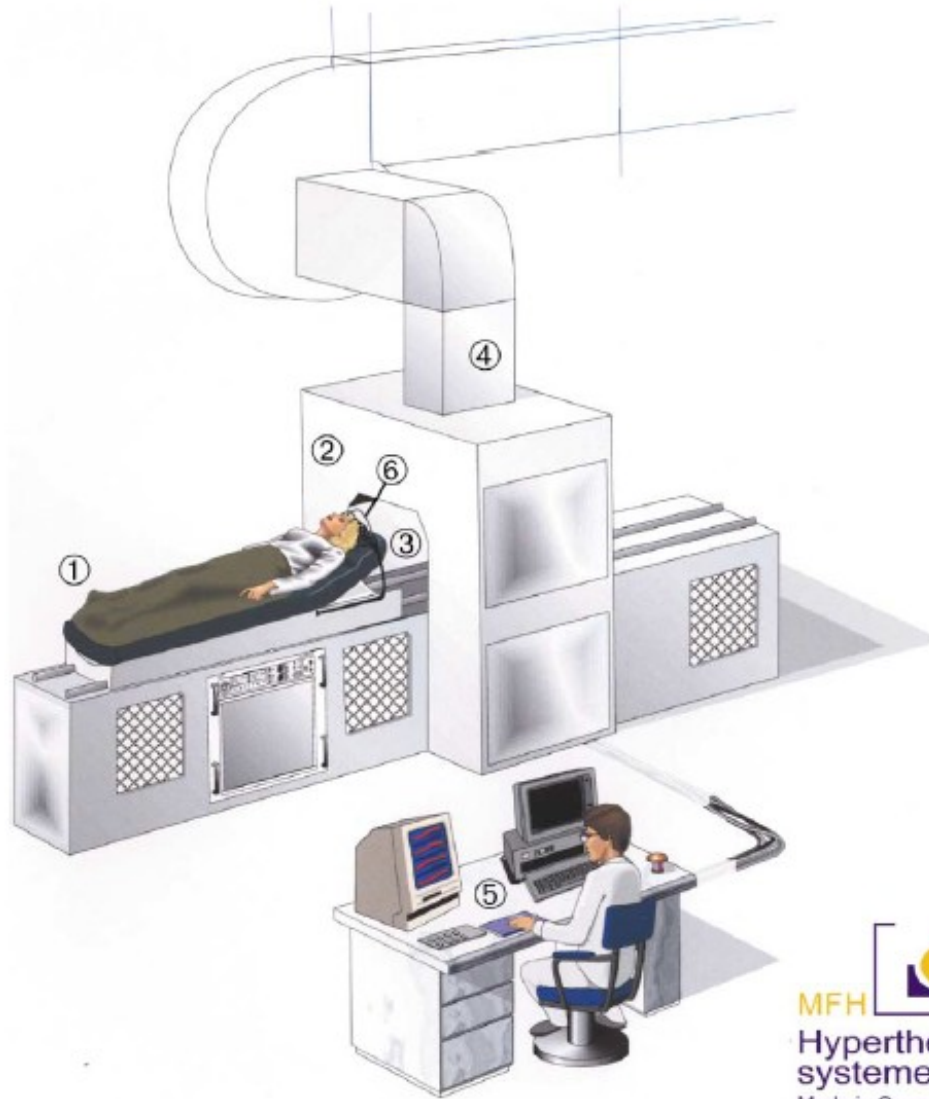
- Homogenes Feld über großes Volumen notwendig um Temperaturgradienten zu verhindern

- Bisher nur in kleinem Maßstab für Tierversuche realisiert
- Frequenz zwischen 50-100 kHz





# AC Magnetfeld Apparaturen



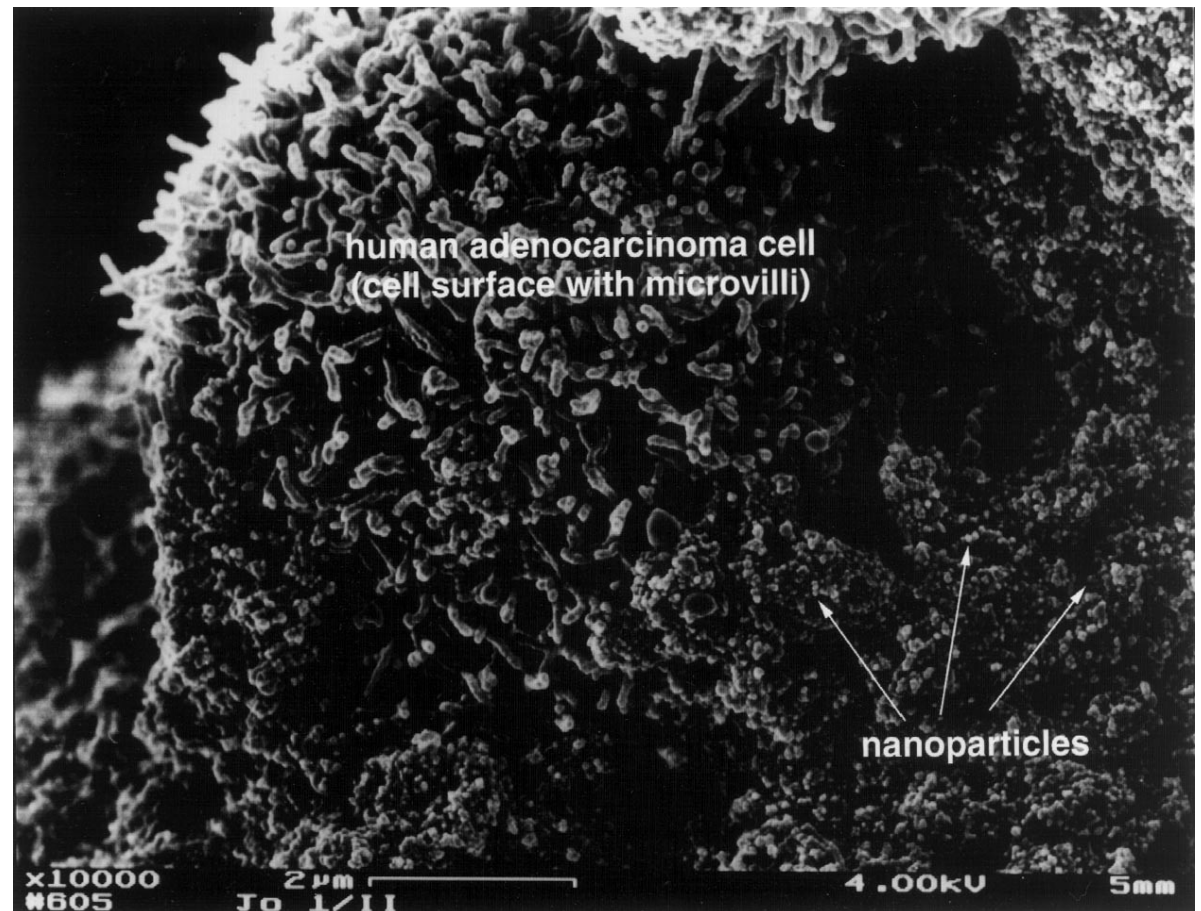
- E-Feld Abschirmung notwendig
- Temperaturüberwachung
- Therapie bei Patienten mit Implantat oder Herzschrittmacher nicht möglich

# Experiment

- Verschiedene Ferrofluide:
  - Aminosilan Hülle: sehr positiv (10nm/30nm)
  - Dextran Hülle: neutral bis negativ (2nm/70nm)
- Verwendung von 2 Zelltypen: Glioblastomzellen und normale neuronale Zellen
- Wachstum der Zellen in jeweils einer Lösung dieser Partikeln (0,6mg/ml) für 2 bis 8 Tage

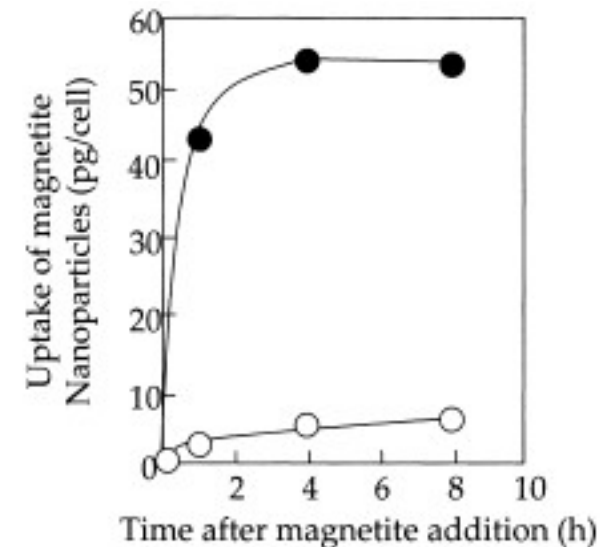
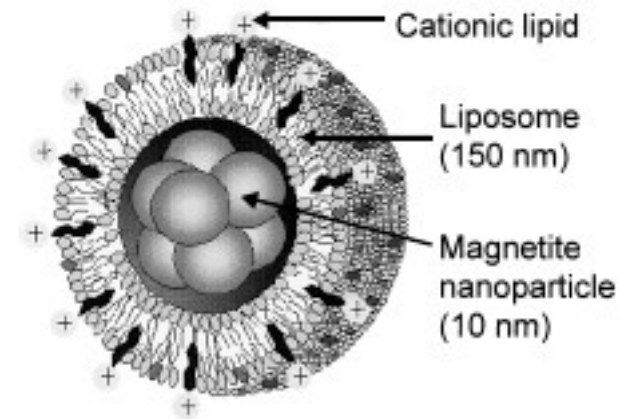
# Ergebnis

- Beide Partikelsorten fast nur von Glioblastomzellen aufgenommen
- Verschiedene Adhäsions- und Endozytoseprozesse
- Partikel bleiben nach Zellteilung an beiden Tochterzellen haften
- HT kann nun mit magnetischen AC Feldern induziert werden
- Muss in vivo noch getestet werden
- Methode für passives Partikel Targeting



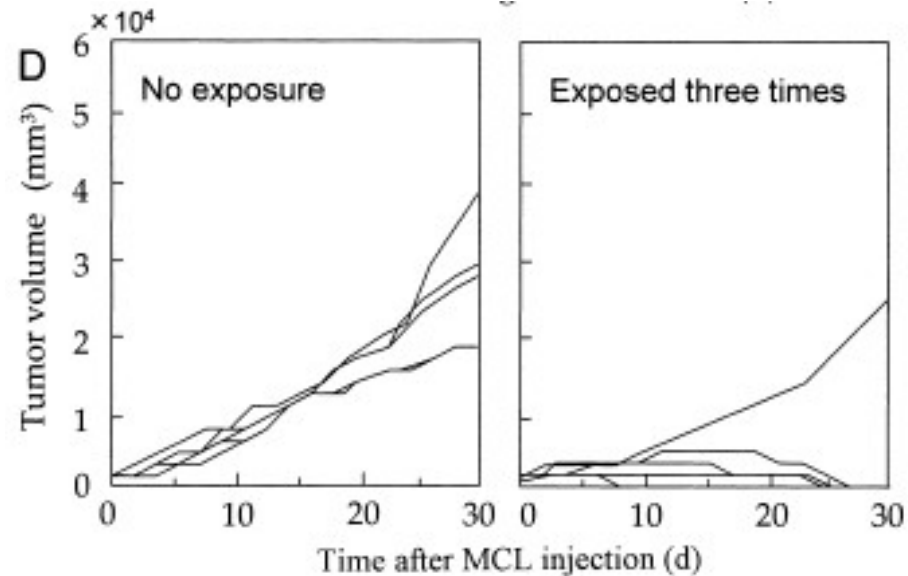
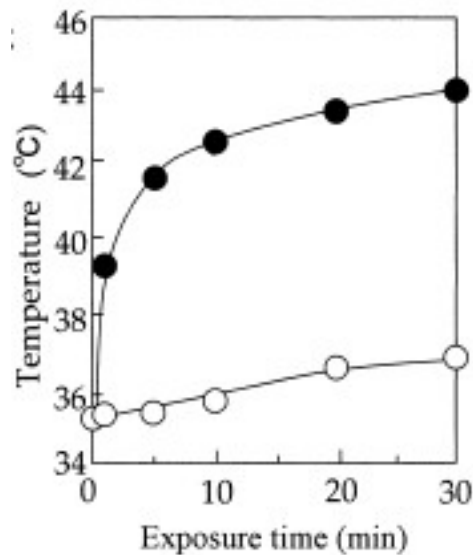
# Magnetite Cationic Liposomes (MCLs)

- Weitere Möglichkeit für passives Partikel Targeting
- Liposome:
  - Kapsel für Wirkstoffe oder Gene (hier: Nanopartikel)
  - Oberfläche kann chemisch verändert werden um die Targeting Eigenschaften verändern
- Positiv geladene Oberflächen haben 10-fach bessere Adsorptions- und Akkumulationseigenschaften als ungeladene
- Biokompatibel



# HT Experiment mit MCLs

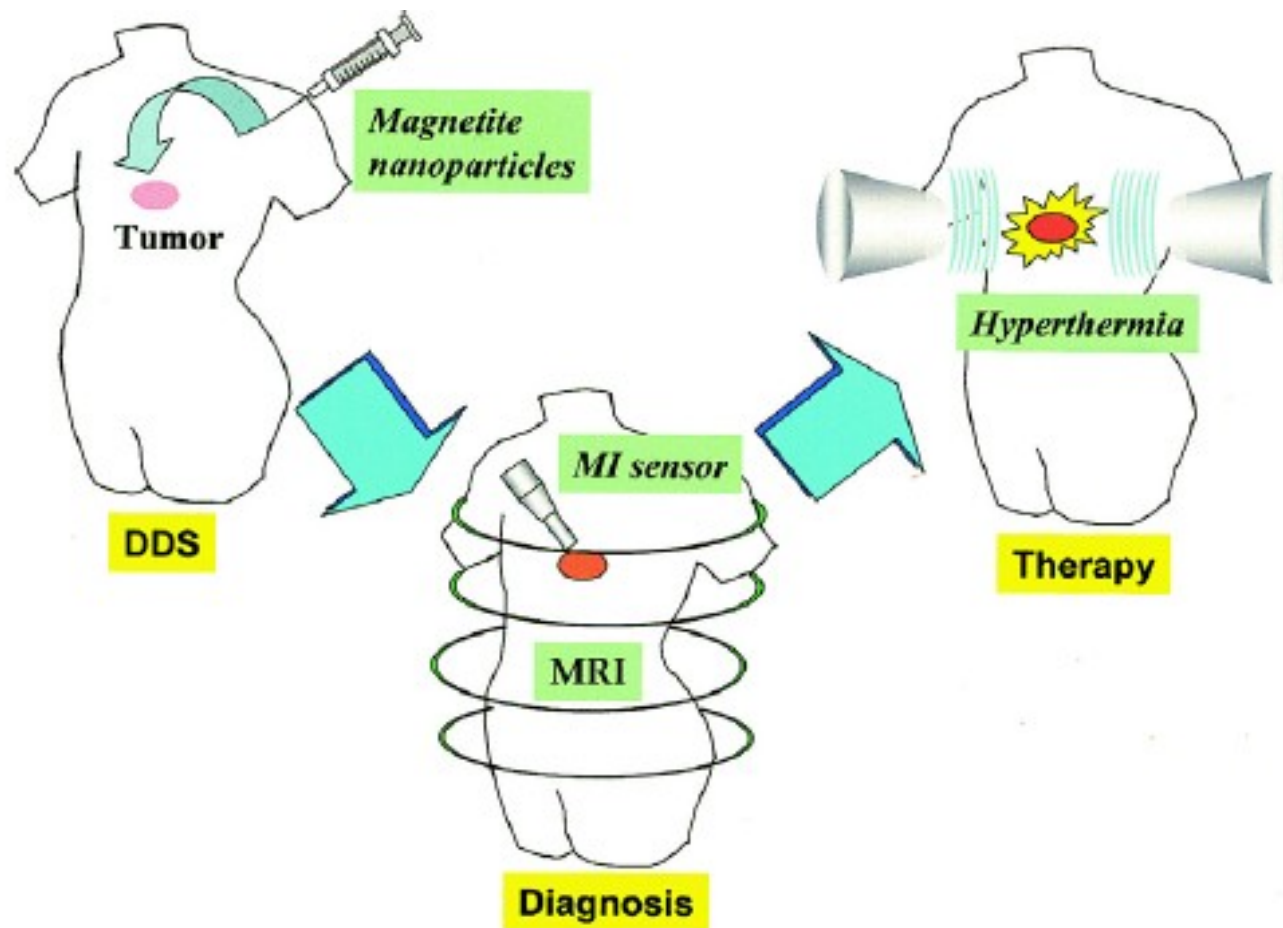
- Gliom in Ratten behandelt, MCLs direkt in den Tumor injiziert



- In fast allen Fällen Heilung nach dreimaligen Aussetzen eines AMF
- kein erneutes Wachstum des Tumors in den folgenden 3 Monaten

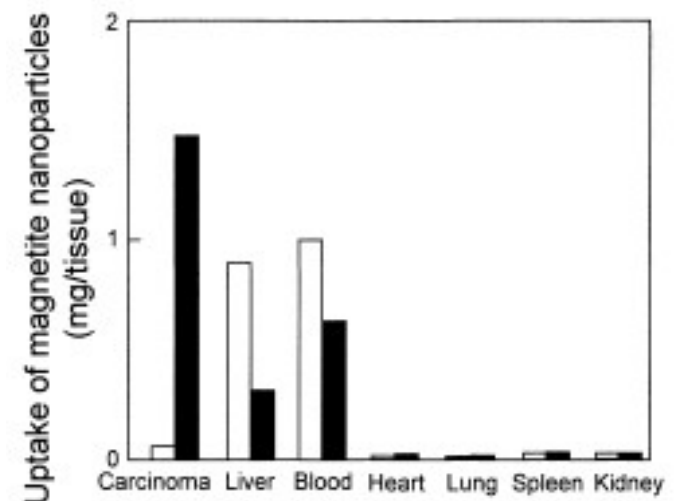
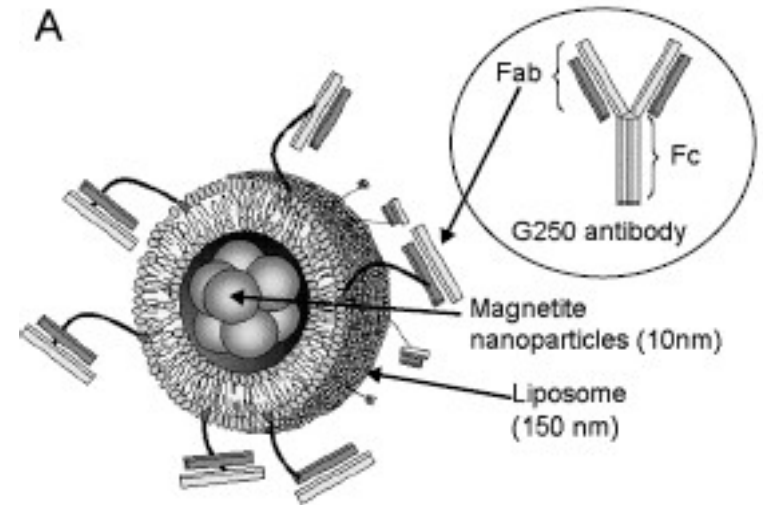
# Antibody-Conjugated Magnetite Liposomes (AMLs)

- Aktives Targeting → intravenös verabreichbar
- Gleichzeitiges Markieren und Behandeln von Tumoren



# Antibody-Conjugated Magnetite Liposomes

- Aufbau:
  - Fab Fragment (Antigen bindend) des Antikörpers mit Lipidmembran kovalent verbunden
- Funktionieren der Methode in Experiment (in vivo) bestätigt:
  - 50% der verabreichten Menge AMLs am Tumor angelagert
  - Magnetischen Feld ausgesetzt → Tumorwachstum in den folgenden 2 Wochen stagniert



# Fazit

- Noch viel Forschung notwendig:
  - HT: welche Temperatur optimal, Risiken?
  - AC Feld Applikatoren
  - SAR der Nanopartikel
  - Hülle für passives und aktives Targeting
  - Weitere Effekte im Zusammenhang mit HT:
    - thermal bystander effect
    - antitumor immunity induction
- HT ist noch keine Standardtherapie, Studien beweisen bereits die Wirksamkeit der HT in Kombination mit anderen Therapien



# Quellen

- Magnetic fluid hyperthermia (MHF): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles (Andreas Jordan, Regina Scholz, Peter Wust, Horst Fähling, Roland Felix)
- Medical Application of Functionalized Magnetic Nanoparticles (Akira Ito, Masashige Shinaki, Hiroyuki Honda, Takeshi Kobayashi)
- Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia (Andreas Jordana, Regina Scholza, Klaus Maier-Hauffb, Manfred Johannsenc, Peter Wusta, Jacek Nadobnya, Hermann Schirrad, Helmut Schmidtd, Serdar Degerc, Stefan Loeningc, Wolfgang Lankschb, Roland Felix)
- <http://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/hyperthermie.php>
- [http://de.wikipedia.org/wiki/Therapeutische\\_Hyperthermie#Ganzk.C3.B6rper-Hyperthermie](http://de.wikipedia.org/wiki/Therapeutische_Hyperthermie#Ganzk.C3.B6rper-Hyperthermie)
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_hyperthermia](http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_hyperthermia)

# Bildquellen

- <http://idw-online.de/de/newsimage?id=48578&size=thumbnail>
- <http://www.kalden.de/pics/hyperth01.jpg>
- [http://naturheilkunde.immanuel.de/typo3temp/pics/naturheilkunde-berlin-thermotherapie-hyperthermie\\_ac79bd15cf.jpg](http://naturheilkunde.immanuel.de/typo3temp/pics/naturheilkunde-berlin-thermotherapie-hyperthermie_ac79bd15cf.jpg)
- <http://archiv.lebertransplantation.eu/bilder/hcc/elektrode.jpg>
- [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/28/Hysteresis\\_superparamag.JPG/220px-Hysteresis\\_superparamag.JPG](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/28/Hysteresis_superparamag.JPG/220px-Hysteresis_superparamag.JPG)
- <http://www.wondermagnet.com/images/ferro1.jpg>